

XP-002200999

**AN - 1966-25001F [00]**

**CPY - DAIN**

**DC - B00**

**FS - CPI**

**MC - B01-A02 B12-H03**

**M5 - [01] S001 S003 S005 S217 S317 S503 S517 S617 S800 S803 T500 T600 T817  
U017 U402 S030 S033 S050 S132 S133 S134 S142 S143 S830 T532 T533 U030  
U430 U432 U500 U501 U502 U590 P624 P631 P632 P633 P634 P720 P810 M900**

**PA - (DAIN ) DAINIPPON PHARM CO LTD**

**PN - JP42000928B B 00000000 DW196800 000pp**

**PR - JP19630011189 19630302**

**AB - J67000928 2-Alkoxymethyloestradiols (I) and (II):**

- where R1 and R2 = lower alkyl radicals or together with the nitrogen atom form a heterocyclic radical
- R3 = H or lower alkyl radicals
- R4 = lower alkyl or aralkyl radical
- R5 = H or lower alkyl.
- Cpd. (II) have blood cholesterol lowering action with weak follicular hormone action.

**IW - DERIVATIVE**

**IKW - DERIVATIVE**

**NC - 001**

**OPD - 1963-03-02**

**ORD - 1900-00-00**

**PAW - (DAIN ) DAINIPPON PHARM CO LTD**

**TI - 2-alkoxymethyloestradiol derivs**

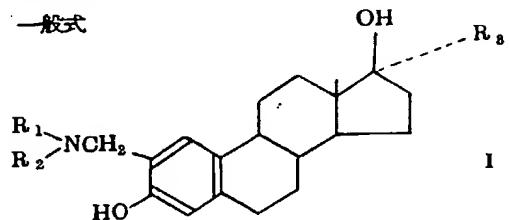


## 2-アルコキシメチルエストラジオール誘導体の製法

特 願 昭 38-11189  
 出 願 日 昭 38. 3. 2  
 発 明 者 金子秀彦  
 箕面市新福 556  
 同 橋本昌久  
 豊中市刀根山4の65  
 同 川瀬勝功  
 大阪市都島区東野田町3の45  
 出 願 人 大日本製薬株式会社  
 大阪市東区道修町3の25  
 代 表 者 宮武徳次郎  
 代 理 人 弁理士 小島一晃

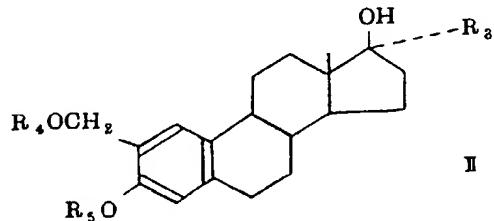
## 発明の詳細な説明

## 一般式



(式中、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>はそれぞれ低級アルキル基を示し、窒素原子と共に異項環基を形成する場合も含む。R<sub>8</sub>は水素原子または低級アルキル基を示す。)

で表わされる2-N-ジ置換アミノメチルエストラジオール誘導体をアルキルハライドと処理して第四級塩となし、次いで苛性アルカリの存在下アルコール類と反応せしめて2-アルコキシメチルエストラジオール類となし、必要に応じてジアルキル硫酸またはアルキルハライドとアルカリの存在下反応せしめることよりなる一般式



(式中、R<sub>8</sub>は前掲に同じものを示し、R<sub>4</sub>は低級アルキル基またはアラルキル基を示し、R<sub>5</sub>は低級アルキル基または、水素原子を示す。)

で表わされる2-アルコキシメチルエストラジオール誘導体の製法に係わる。

本発明の出発物質である前記式Iで示される2-N-ジ置換アミノメチルエストラジオール誘導体は新規物質であつて、エストラジオールまたは、17α-アルキルエストラジオールのマンニツヒ反応によつて、製造することができる。即ち、本マンニツヒ反応の条件としては、アルコール等の極性溶媒中で、ホルマリンまたは、バラホルムアルデヒドと第二級アミンと加熱する方法である。また、別法として、2-ジメチルアミノメチルエストロンのクリニヤール反応によつても製造することができる。

本発明方法を実施するには、前記式Iで示される2-N-ジ置換アミノメチルエストラジオール誘導体を等モルの低級アルキルハライドとアセトン、エーテルのごとき極性溶媒中または少量の無水炭酸アルカリの存在下で室温に放置するか、要すれば加熱還流することにより対応する四級塩が得られる。この四級塩を低級アルキルまたは、アラルキルからなるアルコール類、例えば、メタノール、エタノール、プロパンノール、ベンジルアルコールの大過剰に溶解し、四級塩に対して同量以上の苛性アルカリと共に加熱するか、必要ならば適当量の水の存在下に加熱することによつて、アルカリシス化を受け収量良く目的の2-アルコキシメチルエストラジオール類に転換される。

次いで、必要に応じて3-アルキルエーテルにするには、前記のごとくして得た2-アルコキシメチルエストラジオール類にフェノール性水酸基のアルキル化剤、すなわちジアルキル硫酸または、アルキルハライドをアルカリの存在下、通常のアルキル化の条件で反応せしめることによつて、目的の2-アルコキシメチルエストラジオール-3-アルキルエーテル類を得ることができる。

本発明によつて得られる化合物はいづれも新規物質であり、血中コレステロール低下作用を有し、しかも望ましくない副作用である卵胞ホルモン作用は、極めて弱く、医薬として価値ある物質である。

次に本発明の参考例および実施例を挙げて説明する。

#### 参考例 1

##### 2-ジメチルアミノメチルエストラジオールの製法。

エストラジオール 3 g を N, N, N', N' - テトラメチルジアミノメタン 2.2 ml、エタノール 60 ml およびベンゼン 3.0 ml の混液に加え、これにバラホルムアルデヒド 0.3 g を加え、17 時間加熱還流する。次いで、減圧下溶媒を留去し、残渣をエーテルで抽出、エーテル溶液を 10% 塩酸で抽出し、塩基を水層に転溶させ、水溶液をアンモニアアルカリ性となし、再びエーテルで抽出し、エーテル層を芒硝で乾燥後、濃縮して、油状残渣 3 g を得る。シリカゲルでクロマトグラフィーを行い、ベンゼンで溶出する部分をエーテルから再結晶して融点 154 ~ 156 °C を目的物 2.6 g を得る。[ $\alpha$ ]\_D^{20} + 82.6° (0.25% クロロホルム)

元素分析値 : C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub>

計算値 : C 76.55 H 9.48 N 4.25

実験値 : C 76.68 H 9.43 N 3.95

#### 参考例 2

##### 2-ジメチルアミノメチル-17 $\alpha$ -メチルエストラジオールの製法

17 $\alpha$ -メチルエストラジオール 1 g を N, N, N', N' - テトラメチルジアミノエタン 0.7 g、エタノール 3.0 ml、ベンゼン 3.0 ml およびバラホルムアルデヒド 0.1 g とより前記参考例 1 と全く同様に反応を行い、反応後の抽出溶媒として、ベンゼンを用い、次いで希塩酸でベンゼン層の塩基分を水層に転溶せしめ、水溶液をアンモニアアルカリ性となした後、クロロホルムで抽出、クロロホルム層を水洗、乾燥後、濃縮して得られた油状物をメタノールより再結晶して融点 172 ~ 175 °C を示す目的物の針状晶 0.4 g を得る。[ $\alpha$ ]\_D^{20} + 57° (1.1% クロロホルム)

元素分析値 : C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>N

計算値 : C 76.92 H 9.68 N 4.08

実験値 : C 77.21 H 9.51 N 3.89

#### 参考例 3

##### 2-ジメチルアミノメチル-17 $\alpha$ -メチルエストラジオールの製法。

金属マグネシウム 1 g、沃度メチル 6 g および無水エーテル 4.0 ml より製したグリニヤール試薬溶液に 2-ジメチルアミノメチルエトロン 5 g の無水ベンゼン溶液 1.25 ml を搅拌下に滴下し、5 時間還流する。反応液を氷水中に加えて、分解

後アンモニアアルカリ性となし、クロロホルムで抽出する。有機溶媒層を分液し、水洗、芒硝で乾燥後濃縮する。残留物をメタノールより再結晶すると融点 172 ~ 175 °C を示す目的物 4.1 g を得る。[ $\alpha$ ]\_D^{20} + 57° (1.1% クロロホルム)

#### 実施例 1

##### 2-メキシメチルエストラジオールおよび 2-メキシメチルエストラジオール-3-メチルエーテルの製法

###### a 2-ジメチルアミノメチルエストラジオールメトイオダイドの製法

2-ジメチルアミノメチルエストラジオール 3.80 ml を無水エーテル 5.0 ml に溶解し、沃度メチル 5 ml を加えて一夜放置し析出する結晶を濾取し、エーテルで洗净後アセトンより再結晶して融点 212 ~ 215 °C (分解) を示す目的物 4.20 g を得る。

元素分析値 : C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>I

計算値 : C 56.05 H 7.21 N 26.92

実験値 : C 55.94 H 7.32 N 27.11

###### b 2-メキシメチルエストラジオールの製法

実施例 1 の a のごとくして得た 2-ジメチルアミノメチルエストラジオールメトイオダイド 2.50 ml および苛性カリ 5.00 ml をメタノール 1.0 ml に溶解し、3 時間還流する。次いで、メタノールを留去し、残渣を水で希釈し、塩酸で液を酸性にした後エーテルで抽出する。エーテル層を水洗、乾燥後エーテルを留去すると粗結晶 1.40 g を得る。エタノールより再結晶して融点 181 ~ 183 °C を示す目的物のブリズム晶を得る。[ $\alpha$ ]\_D^{20} + 93.4° (1.07% クロロホルム)。

元素分析値 : C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>

計算値 : C 75.91 H 8.92

実験値 : C 75.92 H 8.88

###### c 2-メキシメチルエストラジオール-3-メチルエーテルの製法

実施例 1 の b のごとくして得たる 2-メキシメチルエストラジオール 2.00 ml を苛性ソーダ 2.00 ml と共にメタノール 2.0 ml に溶解する。この溶液に室温で搅拌下ジメチル硫酸 1.2 g のメタノール溶液を滴下し、滴下終了後搅拌下に一夜放置し、次いでメタノールを留去し、残渣を水で希釈後アンモニアアルカリ性となし、エーテルで抽出する。エーテル抽出液を芒硝で乾燥後濃縮し、残渣を n-ヘキサンより再結晶して融点 92 ~ 93 °C を示す目的物 1.85 g を得

る。 $[\alpha]_D^{20} + 75^\circ$  (0.98% ジオキサン)

元素分析値: C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub>

計算値: C76.32H9.15

実験値: C76.19H9.26

### 実施例 2

2-メトキシメチル-17 $\alpha$ -メチルエストラジオールおよび2-メトキシメチル-17 $\alpha$ -メチルエストラジオール-3-メチルエーテルの製法

#### a 2-ジメチルアミノメチル-17 $\alpha$ -メチルエストラジオールメトイオダイトの製法

2-ジメチルアミノメチル-17 $\alpha$ -メチルエストラジオール 700mg を無水エーテル 70 ml に溶解し、沃度メチル 10ml を加え、一昼夜放置後析出物を濾取し、アセトンより再結晶すると融点 217~219℃ を示す目的物 850mg を得る。

元素分析値: C<sub>28</sub>H<sub>46</sub>O<sub>2</sub>N<sub>1</sub>

計算値: C56.90H7.48I26.14

実験値: C56.71H7.54I25.91

#### b 2-メトキシメチル-17 $\alpha$ -メチルエストラジオールの製法

実施例 2 の a のごとくして得たる 2-ジメチルアミノメチル-17 $\alpha$ -メチルエストラジオールメトイオダイト 1g を苛性カリ 2g と共にメタノール 20ml に溶解し、3 時間還流する。反応液を濃縮し、水で希釈後塩酸酸性となし、エーテルで抽出する。エーテル抽出液より得られた油状物をシリカゲルクロマトグラフィーをおこない、10% エーテル-ベンゼンより溶出する部分をメタノールより再結晶すると融点 157~158℃ を示す目的物 460mg を得る。

$[\alpha]_D^{20} + 53^\circ$  (1.02% クロロホルム)

元素分析値: C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>8</sub>

計算値: C76.32H9.15CH<sub>3</sub>O9.39

実験値: C76.00H8.87CH<sub>3</sub>O9.27

#### c 2-メトキシメチル-17 $\alpha$ -メチルエストラジオール-3-メチルエーテル

実施例 2 の b のごとくして得たる 2-メトキシメチル-17 $\alpha$ -メチルエストラジオール 1.0g を実施例 1 の c の方法と同様にジメチル硫酸で処理して、融点 131~133℃ を示す目的物 720mg を得る。 $[\alpha]_D^{20} + 49^\circ$  (1.03% ジオキサン)。

元素分析値: C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>O<sub>8</sub>

計算値: C76.70H9.36

実験値: C76.40H9.11

### 実施例 3

2-ベンジルオキシメチルエストラジオールの

製法

実施例 1 の a のごとくして得た 2-ジメチルアミノメチルエストラジオールメトイオダイト 1g をベンジルアルコール 20ml に溶解し、20% 苛性カリ 8ml とベンジルアルコール 20ml の混液を加えて、5 時間水浴上に加熱する。希塩酸中に反応液を加えて、エーテルで抽出する。エーテルを留去後、残留液を水蒸気蒸留して、ベンジルアルコールを留去し、残留物をベンゼンで、抽出し、ベンゼン溶液を乾燥後濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーをおこない、3% エーテル-ベンゼンで溶出する部分をベンゼンより再結晶して融点 177~179℃ を示す目的物 430mg を得る。 $[\alpha]_D^{20} + 64.8^\circ$  (0.88% クロロホルム)。

元素分析値: C<sub>26</sub>H<sub>42</sub>O<sub>8</sub>

計算値: C79.55H8.22

実験値: C79.54H8.40

### 実施例 4

2-ベンジルオキシメチル-17 $\alpha$ -メチルエストラジオールの製法

実施例 2 の a のごとくして得た 2-ジメチルアミノメチル-17 $\alpha$ -メチルエストラジオールメトイオダイト 500mg、20% 苛性カリ水溶液 5ml およびベンジルアルコール 20ml により実施例 3 の方法と同様に処理し、得られた粗結晶をシリカゲルクロマトグラフィーをおこない、10% エーテル-ベンゼンで溶出される部分をメタノールより再結晶して融点 146~149℃ を示す目的物 140mg を得る。 $[\alpha]_D^{20} + 52^\circ$  (0.5% クロロホルム)。

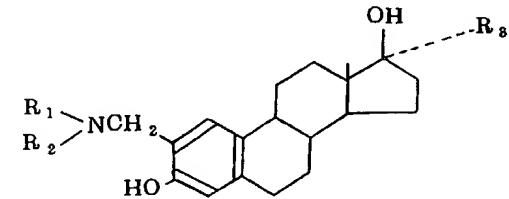
元素分析値: C<sub>27</sub>H<sub>44</sub>O<sub>8</sub>

計算値: C79.76H8.43

実験値: C79.76H8.22

### 特許請求の範囲

#### 1 一般式



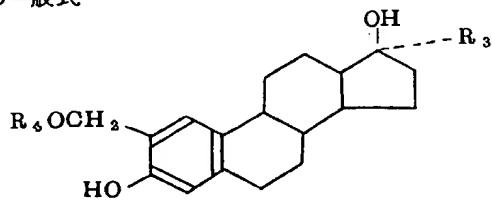
(式中、R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> はそれぞれ低級アルキル基を示し、窒素原子と共に異項環を形成する場合も含む。R<sub>8</sub> は水素原子または低級アルキル基を

(4)

特公 昭42-928

示す。)

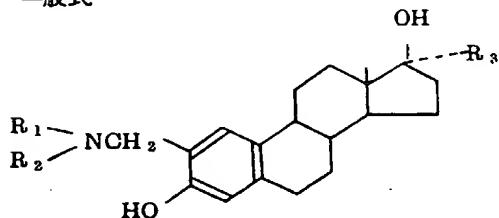
で表わされる2-N-ジ置換アミノメチルーエストラジオール誘導体をアルキルハライドと処理して第四級塩となし、次いで苛性アルカリの存在下アルコール類と反応せしめることを特徴とする次の一般式



(式中、R<sub>3</sub>は前掲に同じものを示し、R<sub>4</sub>は低級アルキル基またはアラルキル基を示す。)

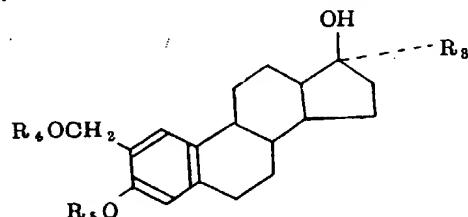
で表わされる2-アルコキシメチルエストラジオール誘導体の製法。

## 2 一般式



(式中、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>はそれぞれ低級アルキル基を示し、窒素原子と共に異項環を形成する場合も含む。R<sub>3</sub>は水素原子または低級アルキル基を示す。)

で表わされる2-N-ジ置換アミノメチルーエストラジオール誘導体をアルキルハライドと処理して第四級塩となし、次いで、苛性アルカリの存在下アルコール類と反応せしめて2-アルコキシメチルエストラジオール類となし、これにジアルキル硫酸またはアルキルハライドとアルカリの存在下反応せしめることを特徴とする一般式



(式中、R<sub>3</sub>は前掲に同じものを示し、R<sub>4</sub>は低級アルキル基またはアラルキル基を示し、R<sub>5</sub>は低級アルキル基を示す。)

で表わされる2-アルコキシメチルエストラジオール誘導体の製法。